

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

- For more records, click the Records link at page end.  
To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format	
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	Free

1. ☐ 3/5/1

010488824

WPI Acc No: 1995-390222/199550

XRAM Acc No: C95-167796

Compsn. for preventing unpleasant taste - contains drug with unpleasant taste, and mixt. of water-soluble polymer and waxes

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 7267850	A	19951017	JP 9479201	A	19940328	199550 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9479201 A 19940328

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
✓ JP 7267850	A	7	A61K-009/14	

Abstract (Basic): JP 7267850 A

Compsn. contains at least one drug with unpleasant taste, and mixt. of at least water-soluble polymer and types of wax.

The water-soluble polymer is pref. gelatin, casein, carrageenan, polyvinyl pyrrolidone or cellulose deriv. as hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose sodium or methyl cellulose. The wax is higher alcohol e.g. stearyl alcohol or cetanol, higher fatty acid e.g. stearic acid or palmitic acid, hardened oil e.g. hardened castor or cotton seed oil, vegetable or animal fat (carnauba wax or white honey bee wax) or sucrose fatty acid ester. The drug is 7-beta-(2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetamide)-3-N,N-dimethylcarbamoyloxymethyl-3-cephem-carboxylic acid 1-(isopropoxycarbonyloxy) ethylester HCl or (E) -3-(2-methoxy-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone-5-yl) -2-(5-(3-pyridyl)pentyl)-2-propenoic acid HCl.

Pref. the comps. comprises upto 50 wt. % drug, 5 - 60 wt. water soluble polymer and 10-90 wt. % wax substance.

Prepn. of the comps. comprises up to 50 wt. drug, 5-60 wt. water-soluble polymers and at least wax. heating and granulating the melted wax with the drug and water-soluble polymer.

USE - The comps. is supplied as granules, powder, dry syrup, tablet and capsules.

In an example, the comps. comprised 4.5g 7 beta-(2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetamide)-3-N,N-dimethylcarbamoyloxymethyl-3-cephem-carboxylic acid 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethylester HCl 1.5 g sodium carboxymethylcellulose and 12.0 g hardened castor oil.

Dwg. 0/1

Title Terms: COMPOSITION; PREVENT; UNPLEASANT; TASTE; CONTAIN; DRUG; UNPLEASANT; TASTE; MIXTURE; WATER; SOLUBLE; POLYMER; WAX

Derwent Class: A96; B07

International Patent Class (Main): A61K-009/14

International Patent Class (Additional): A61K-009/16; A61K-009/20;

A61K-009/48; A61K-031/44; A61K-031/545; A61K-045/00; A61K-047/38;

A61K-047/44

File Segment: CPI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-267850

(43) 公開日 平成7年(1995)10月17日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14				
9/16	E			
	G			
9/20	Z			

A 6 1 K 9/ 14 Z

審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-79201	(71) 出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22) 出願日	平成6年(1994)3月28日	(72) 発明者	青木 茂 岐阜県羽島郡岐南町上印食3-141
		(72) 発明者	手塚 隆弘 岐阜県各務原市つつじが丘8-140
		(72) 発明者	石井 正昭 岐阜県各務原市つつじが丘3-151
		(72) 発明者	井田 勝三 岐阜県羽島郡川島町竹早町2-2 エーザイ 家族寮403
		(72) 発明者	渡辺 純男 愛知県丹羽郡扶桑町青藤中由池14-2

(54) 【発明の名称】 不快味を防止した医薬組成物及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 不快味を防止した医薬組成物、製剤およびこれらの製造方法を提供する。

【構成】 不快味を有する薬物、水溶性高分子およびワックス状物質を混合してなる医薬品組成物、該組成物を用いてなる製剤、および不快味を有する薬物、水溶性高分子およびワックス状物質を混合して、加熱し、融解されたワックス状物質および水溶性高分子と一緒に造粒して得られる医薬組成物の製造方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1 種または数種の不快味を有する薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び 1 種または数種のワックス状物質を混合することによって得られる不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 2】 1 種または数種の不快味を有する薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び 1 種または数種のワックス状物質を混合して、加熱し、融解されたワックス状物質及び水溶性高分子を一括に造粒して得られる請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 3】 水溶性高分子が、セルロース系高分子、ゼラチン、カゼインまたはカラゲナンから選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 4】 ワックス状物質が、高級アルコール、高級脂肪酸、硬化油、植物性もしくは動物性脂肪またはショ糖脂肪酸から選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 5】 水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ゼラチン、カラゲナン、カゼインの中から 1 つまたは 2 つ以上選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 6】 ワックス状物質が、ステアリアルアルコール、セタノール、ステアリン酸、パルミチン酸、硬化ひまし油、硬化なたね油、硬化綿実油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、ショ糖脂肪酸エステルから 1 つまたは 2 つ以上選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 7】 薬物の含有量が 5 0 重量%以下である請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 8】 水溶性高分子の含有量が 5 ～ 6 0 重量%である請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 9】 ワックス状物質が、1 0 ～ 9 0 重量%である請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 1 0】 請求項 1 記載の組成物を用いてなる顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤。

【請求項 1 1】 1 種または数種の薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び 1 種または数種のワックス状物質水溶性高分子を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒する請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物の製造方法。

【請求項 1 2】 請求項 1 記載の医薬組成物を用いた、顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤の製造方法。

【請求項 1 3】 薬物が、7  $\beta$  - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (Z) - ハイドロキシイミノアセトアミド] - 3 - N, N - ジメチルカルバモイルオキシメチル - 3 - セフェム - カルボン酸 1 - (イソブ

ロボキシカルボニルオキシ) エチルエステル 塩酸塩である請求項 1、請求項 1 0、請求項 1 1 または請求項 1 2 のいずれか 1 項記載の不快味を防止した医薬組成物、製剤、またはこれらの製造方法。

【請求項 1 4】 薬物が、1 種または数種の薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び (E) - 3 - (2 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 4 - ベンゾキノ - 5 - イル) - 2 - [5 - (3 - ビリジル) ペンチル] - 2 - ブロベン酸である請求項 1、請求項 1 0、請求項 1 1 または請求項 1 2 のいずれか 1 項記載の不快味を防止した医薬組成物、製剤、またはこれらの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬化合物の不快味を防止する医薬組成物、製剤及びその製造方法に関する。更に詳しくは、水溶性高分子、ワックス状物質を含んでなる不快味を防止した医薬組成物若しくは製剤またはこれらの製造方法に関する。

## 【0 0 0 2】

【発明の背景及び従来技術】 小児や高齢者等に限らないが、薬剤を経口投与する場合、不快味があると、患者のコンプライアンスがさがると、薬剤の効果を最大限にあげるのに支障をきたす。そこで、従来から、糖衣錠、フィルムコート錠、カプセル剤などの剤形にして不快味を遮蔽し、経口投与することが行われてきた。しかし、このような錠剤は、嚥下しにくく、小児や高齢者等にはやはり投与しづらい。そこで、散剤、粒剤などの嚥下しやすい剤形で、不快味を遮蔽した製剤が強く望まれてきた。

【0 0 0 3】 現在、散剤、粒剤などの服用時の口中での不快味を抑制するために、甘味剤や香料を添加するなど製剤工夫がなされているが完全な不快味の抑制は困難であった。

【0 0 0 4】 そこで、医薬化合物のマイクロカプセル化、胃溶解性基材でコーティングする方法またはワックス状物質との共有後にスプレーチリング法で粉末化する方法が採られているが、マスキングを完全にするあまり、医薬化合物の生物学的利用率が低下したり、製造に特殊な装置が必要であるなどの欠点を有している。また、特開平 4 - 3 0 0 8 2 1 号には、医薬化合物及び水膨潤性物質の混合物を乾式法により造粒した後、ワックス状物質が表面を覆うように製した苦味マスキングした被覆製剤が開示されている。しかし、この方法では、苦味の防止が不十分であり、また、造粒後に加熱処理してワックス状物質をコーティングする必要があるため、製造の際の操作性がよくないなどの欠点があった。

## 【0 0 0 5】

【発明が解決しようとする課題】 以上のような状況から、小児や高齢者等が服用しやすい、不快味を遮蔽した製剤が今なお渴望されている。そこで本発明者等は、不

快味を遮蔽した組成物であり、小児や高齢者においても嚥下しやすく、溶出のよい顆粒剤やドライシロップ等の製剤を容易に得ることができる組成物であり、また、このような組成物もしくは製剤の操作性のよい製造方法を探索すべく、鋭意研究に着手した。

#### 【0006】

【課題を解決する手段】その結果、本発明者等は、以下に示す医薬組成物及びその製造方法が、所期の目的を達成することを見だし、本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、1種または数種の不快味を有する薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質を混合することによって得られる不快味を防止した医薬組成物、であり、該医薬組成物を用いてなる顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤、であり、1種または数種の薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質水溶性高分子を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒する請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物の製造方法、である。

【0008】本発明において、不快味とは、服用者が該医薬化合物を口に含んだ時に感じる不快な味、例えば、苦味、渋み、辛み、えぐみ等はもちろんであるが、口に含んだ時に、味覚に密接なつながりのある臭覚にも訴える不快感をも包含する。

【0009】これら、不快味を持つ薬物の例としては、塩酸アゼラスチン、塩酸ピフェメラン、 $7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシイミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩、(E)-3-(2-メトキシ-3,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-2-プロペン酸、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インドロキサジン、塩酸アミノグアニジンなどをあげることができるが、これらに限定されることはない。

【0010】本発明でいうワックス状物質は、加熱により熔融し得るものであればいかなるものでもよいが、ステアリルアルコール、セタノール等の高級アルコール；ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸；硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、硬化綿実油等の硬化油；カルナウバロウ、サラシミツロウ等の植物性または動物性脂肪；リョウトーショ糖脂肪酸エステルS-370、リョウトーショ糖脂肪酸エステルS-570などの商品名で入手することができるショ糖脂肪酸エステルなどを例示することができる。ワックス状物質の好ましい融点は約40

～約90℃、更に好ましくは約60～約85℃であり、薬物とワックス状の接触により着色や、薬物の分解が起こりにくいワックス状物質を選択することができる。

【0011】本発明でいう水溶性高分子は少量の水でゲル状となり、更に多量の水により溶解または分散する物質であれば何でもよい。一例を挙げれば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カラゲナン、カゼイン等の高分子をあげることができるが、これらに限定されない。薬物との接触により、着色や薬物の分解が起こりにくい水溶性高分子を選択することができる。

【0012】本発明にかかる組成物の好ましい配合比は、薬物約50重量%以下、ワックス状物質約10～約90重量%、水溶性高分子約5～約60%であるが、更に好ましくは、薬物約50重量%以下、ワックス状物質約20～約60%重量%、水溶性高分子約20～約50%、更に好ましくは、薬物50重量%以下、ワックス状物質約30～約50重量%、水溶性高分子約20～約50%である。

【0013】本発明で用いられる医薬組成物は、ワックスが融解して、薬物と水溶性高分子と共に造粒される方法であれば、いかなる方法でも得ることができる。例えば、薬物、ワックス状物質、水溶性高分子を旋回流動層造粒装置（スパイラフロー等）に投入し、加温してワックスを熔融後、攪拌して造粒する方法、薬物、ワックス状物質、水溶性高分子を容器中で加温、熔融後、攪拌し、該熔融混合物をスプレードライを用いたスプレーリングにより造粒する方法、高速攪拌造粒機（スーパーミキサー等）を用いた攪拌造粒する方法などをあげることができる。従来用いられる旋回流動層造粒装置や高速攪拌造粒機などは、いかなる機種も用いることができる。

【0014】本発明にかかる組成物は、そのまま製剤として使用することもできるが、スピードミル等の整粒機を用いて整粒しても散剤、顆粒剤等の製剤として使用することもできる。整粒を行って得られた組成物については、不快味の抑制を向上させるために更に流動層乾燥機を用いて加熱処理を行ってもよい。また服用性を考慮して、この組成物を製造した後に、乳糖、マンニット、白糖、粉末還元麦芽糖水飴等の糖類は賦形剤を添加して、結合剤で造粒して製剤としてもよい。また更に、本発明にかかる組成物を、そのまま用いて、常法によってドライシロップ、錠剤やカプセル剤とすることももちろん本発明に包含される。以下に本発明の理解を容易にするために、実施例を掲げる。

#### 【0015】

#### 【実施例】

## 実施例 1

【0016】 $7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩 (以下薬物 1 と示す) 4.5 g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5 g  
硬化ひまし油 12.0 g

【0017】3種類の成分を小型攪拌造粒機で混合した。引き続きヒーターで造粒容器を加熱し、ワックス状物質が融解し始めたところで攪拌した。造粒が終了した時点で造粒容器を冷却し、造粒物を篩過して、 $500\mu\text{m}$ 以下の顆粒を得た。

## 【0018】実施例 2～実施例 13

実施例 1 の方法に準じて、以下の処方による組成物を得た。

## 【0019】実施例 2

薬物 1 4.5 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5 g  
ステアリン酸 12.0 g

## 【0020】実施例 3

薬物 1 7.5 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.5 g  
硬化ひまし油 10.0 g

## 【0021】実施例 4

薬物 1 6.0 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.0 g  
ステアリン酸 8.0 g

## 【0022】実施例 5

薬物 1 3.0 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 3.0 g  
ステアリン酸 6.0 g

## 【0023】実施例 6

薬物 1 3.0 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.0 g  
ステアリン酸 7.0 g

## 【0024】実施例 7

薬物 1 4.5 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 3.0 g  
硬化ひまし油 3.8 g

## 【0025】実施例 8

薬物 1 4.5 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 4.5 g  
硬化ひまし油 4.2 g

## 【0026】実施例 9

薬物 1 4.5 g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5 g  
硬化ひまし油 3.5 g

## 【0027】実施例 10

(E)-3-(2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノリン-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-2-プロペン酸 (以下薬物 2 と示す。) 4.0 g

ヒドロキシプロピルセルロース 4.0 g

硬化ひまし油 4.0 g

## 【0028】実施例 11

薬物 2 4.0 g

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 4.0 g

硬化ひまし油 4.0 g

## 【0029】実施例 12

実施例 8 で得た組成物をパワーミル (スクリーンの目あき  $500\mu\text{m}$ ) で整粒を行って粒剤を得た。

## 【0030】実施例 13

実施例 12 で得られた粒剤を流動層乾燥機で  $90^\circ\text{C}$  (給気温度) で 15 分間流動させて粒剤を得た。

## 【0031】実施例 14

薬物 2 4.0 g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 4.0 g

硬化ひまし油 4.0 g

【0032】実施例 1 の方法に準じて、更に分級して  $500\mu\text{m}$ 以下の粒剤を得た。

## 【0033】

【発明の効果】以下に本発明の効果を示すために実験例を掲げる。

## 実験例 1

## 不快味防止効果 (1)

$7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩 (薬物 1) の不快味 (苦味) 防止効果の試験を以下の方法で行った。まず本試験に先立って、予備試験として味の官能試験を行い、苦味の閾値を求めたところ約  $20\mu\text{g}/\text{ml}$  であったことから、以下の本試験でもこの濃度以下であれば苦味がないと判断した。

## 【0034】(1) 実験方法

薬物 1 の  $50\text{mg}$ 相当量の実施例 1～実施例 9 で得られた組成物を、水  $30\text{ml}$ に加え、10秒間手で振盪し、すぐにミリボア ( $0.45\mu\text{m}$ ) でろ過し、このろ液  $1\text{ml}$ を  $0.1$ 規定塩酸で  $5\text{ml}$ に希釈し、HPLCで定量を行った。この結果を元に、ろ液中に溶出した薬物 1 の濃度を計算した。この濃度が  $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であれば、製剤を口に含んでも苦味がないと判断した。対照として、水溶性高分子の代わりに水膨潤性物質を用いて、以下の方法で得た顆粒剤を使用した。

【0035】(対照 1) 薬物 1 の  $484\text{g}$ と軽質無水ケイ酸  $338\text{g}$ を  $20\text{l}$ スーパーミキサーで 5 分間混合後、エタノールで造粒を行った。これを棚式乾燥機で 5

0℃で乾燥後、24メッシュスクリーンで整粒を行った。この顆粒11.5gとリョウトーショ糖脂肪酸エステルS-370（商品名）11.5gを小型攪拌造粒機で混合した。引き続きヒーターで造粒容器を加熱し、ワックス状物質が融解し始めたところで攪拌する。造粒が終了した時点で造粒容器を冷却し、造粒物を篩過して1000μm以下の顆粒を得た。

【0036】（対照2）リョウトーショ糖脂肪酸エステ

実施例 No.	1	2	3	4	5
濾液中薬物濃度 (μg/ml)	2.34	7.12	1.88	11.41	7.19

実施例 No.	6	7	8	9	12
濾液中薬物濃度 (μg/ml)	3.12	5.62	3.31	7.21	8.28

実施例 No.	対照 1	対照 2
濾液中薬物濃度 (μg/ml)	245.4	459.3

【0039】実験例2

溶出試験（1）

（1）実験方法

薬物1の50mg相当量の製剤を0.1規定塩酸40mlに加え、15分間振盪機（200rpm）で振盪し、すぐにミリポア（0.45μm）でろ過し、このろ液1mlを0.1規定塩酸で10mlに希釈し、HPLCで定量を行

った。この結果をもとにろ液中に溶出した、薬物1の濃度を計算した。

【0037】（2）実験結果

実験結果を、以下の表1に示す。

【0038】

【表1】

った。この結果をもとにろ液中に溶出した、薬物1の濃度を計算した。

【0040】（2）実験結果

上記の結果を表2に示す。

【0041】

【表2】

実施例 No.	1	2	3	4	5
溶出率 (%)	12	91	73	106	99

実施例 No.	6	7	8	9
溶出率 (%)	95	107	103	103

【0042】実験例3  
不快味防止効果（2）

薬物2の苦味防止効果の試験を以下の方法で行った。まず本試験に先立って、予備試験として味の官能試験を行

い、苦味の閾値を求めたところ約  $250 \mu\text{g}/\text{ml}$  であったことから、以下の本試験でもこの濃度以下であれば苦味がないと判断した。

#### 【0043】(1) 実験方法

実施例 10～11 及び 14 で得られた薬物 2 の  $50 \text{mg}$  相当量の組成物を水  $30 \text{ml}$  に加え、 $30$  秒間振盪機 ( $200$  回/分) で振盪し、すぐにミリポア ( $0.45 \mu\text{m}$ ) でろ過し、このろ液を HPLC で定量を行った。この濃度が  $250 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であれば、製剤を口に含んでも苦味がないと判断した。

#### 【0044】(2) 実験結果

上記の実験結果を以下の表 3 に示す。

#### 【0045】

【表 3】

実施例 No.	10	11	13	14
濾液中薬物濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	13.0	12.0	5.39	64.0

#### 【0046】実験例 4

##### 溶出試験 (2)

薬物 2 の  $50 \text{mg}$  相当量の組成物を  $0.1$  規定塩酸  $40 \text{ml}$  に加え、 $15$  分間振盪機 ( $200 \text{rpm}$ ) で振盪し、すぐにミリポア ( $0.45 \mu\text{m}$ ) でろ過し、このろ液  $1 \text{ml}$  を  $0.1$  規定塩酸  $4 \text{ml}$  で希釈し、HPLC で定量を行った。この結果を元にして液中に溶出した薬物 2 の濃度を計算した。

#### 【0047】(2) 実験結果

上記の結果を表 4 に示す。

#### 【0048】

【表 4】

実施例 No.	10	11	14
溶出率 (%)	95	83	78

#### 【0049】実験例 5

##### 溶出試験 (3)

実施例 7～9 で得られた製剤において、日本薬局方記載の方法に準じて、以下のとおり溶出試験を行った。

##### (1) 実験方法

薬物 1 の  $150 \text{mg}$  相当量の製剤を正確に秤取する。これをあらかじめ  $37^\circ\text{C}$  に保温した  $900 \text{ml}$  の第 1 液に加えてパドル  $50$  回転/分で攪拌した。経時的にサンプリングを行い、同時に同量の第 1 液を加えて溶出液量を一定にした。サンプリングした液について HPLC で測定を行い溶出率を算出した。

##### 【0050】(2) 実験結果

図 1 に実験結果を示す。カルボキシメチルセルロースナトリウムの重量%はそれぞれ  $15.8$ 、 $26.5$ 、 $34.1\%$  であるが、いずれにおいても  $10$  分でほぼ  $100\%$  溶出しており、溶出性には問題がないことがわかる。

【0051】以上の実験例から、本発明にかかる組成物は、苦味防止効果に優れたものであることが明らかとなった。また、整粒等の製剤化の工程を経てもその効果に影響はないことから、小児や高齢者に経口投与しやすい顆粒剤等の剤形とすることができるとことが明らかとなった。更に、本発明によって得られる苦味防止効果が、再度加熱処理を行うことで向上することも示唆された。

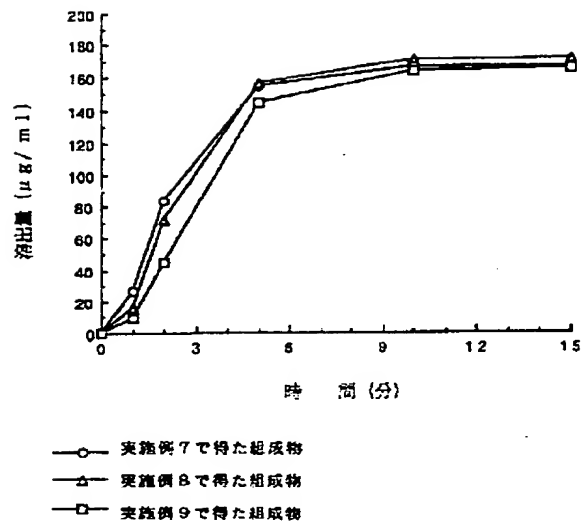
【0052】また更に本発明にかかる製剤は、溶出試験の結果が極めて良好であることを鑑みても、苦味防止製剤として極めて好ましいものであり、組成物は、苦味防止製剤の好ましい原料となり得るものである。

##### 【0053】

【作用】本発明にかかる組成物または製造方法で得られる組成物は、薬物の溶出を一時的に遅延させて、経口投与時における口中での不快味を抑制し、その後速やかに溶出するものである。



【図 1】



## 【手続補正書】

【提出日】平成 6 年 7 月 26 日

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】追加

【補正内容】

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明にかかる組成物の溶出試験の結果を示す。カルボキシメチルセルロースの含量は、実施例 7 で得た組成物が 26.5%、実施例 8 で得た組成物が 34.1%、実施例 9 で得た組成物が 15.8% である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A 61 K 9/48  
31/44  
31/545  
45/00  
47/38  
47/44

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A

L

E

L